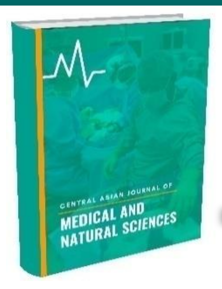
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES




Volume: 03 Issue: 03 | May- Jun 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

# Разработка Методов Ранней Диагностики, Лечения И Профилактики Хронической Дыхательной Недостаточности При Туберкулёзе Легких(Обзорная Литературы)

**1. Рахмонова Камола Музробовна**

*Received 18th Mar 2022,*
*Accepted 26th Apr 2022,*
*Online 29th May 2022*

[1] Бухарская медицинская института

**Аннотация:** Каждый год в мире от туберкулеза умирают три миллиона человек, а еще восемь миллионов заболевают. За последние несколько лет отечественные медики зафиксировали взрыв этого заболевания и в нашей стане. Ежегодно число больных увеличивается на 25-30% и , что особенно тревожно, жертвами нередко становятся дети и подростки. В прошлом году показатель заболеваемости туберкулезом составила 10,2 на 100 тысяч мальчиков и девочек. Для сравнения - в развитых странах он колеблется от 2,5 до 5,3 . В ряде регионов у нас этот показатель, увы, соответствует заболеваемости в развивающихся странах Азии и Африки - 65-70 на 100 тысяч детей.[2] Эпидемиологическое не благополучие по туберкулезу предполагает необходимость совершенствования методов профилактики, диагностики и лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** туберкулез, неспецифические заболевания легких, лечение, диагностика.

Треть населения мира заражена туберкулезом лёгких. Если человек инфицирован и ему не было проведено профилактическое лечение, он подвергается риску заболеть в течение всей последующей жизни.Туберкулез, как инфекционное и социально значимое заболевание продолжает оставаться в России одной из серьезных проблем здравоохранения [1]. Каждый год в мире от туберкулеза умирают три миллиона человек, а еще восемь миллионов заболевают. За последние несколько лет отечественные медики зафиксировали взрыв этого заболевания и в нашей стане. Ежегодно число больных увеличивается на 25-30% и , что особенно тревожно, жертвами нередко становятся дети и подростки. В прошлом году показатель заболеваемости туберкулезом составила 10,2 на 100 тысяч мальчиков и девочек. Для сравнения - в развитых странах он колеблется от 2,5 до 5,3 . В ряде регионов у нас этот показатель, увы, соответствует заболеваемости в развивающихся странах Азии и Африки - 65-70 на 100 тысяч детей.[2] Эпидемиологическое не благополучие по туберкулезу предполагает необходимость

совершенствования методов профилак тики, диагностики и лечения этого заболевания. Наличие легочного туберкулеза создает ряд предпо сылок для возникновения сопутствующих заболева ний респираторной системы: длительность сущест вования воспалительного процесса в респираторной системе с соответствующими морфологическими и функциональными последствиями, лекарственная агрессия [3, 4]. При этом нередко симптомы сосуще ствующего или присоединившегося неспецифичес кого заболевания легких (НЗЛ), т. е. нетуберкулезно го, расцениваются как проявление (осложнение) течения основного туберкулезного процесса и дела ются маневры по модификации основной (базисной) химиотерапии туберкулеза. В то же время на коплено много фактов, свидетельствующих о том, что сосуществующие НЗЛ существенно отягощают течение туберкулезного процесса, модифицируют его клинические проявления и негативно влияют на конечный результат лечения. Наиболее изученным аспектом этой проблемы являются заболевания, протекающие с бронхиальной обструкцией: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хро нический бронхит, а также пневмония, опухоли лег ких. Порой практическим фтизиатрам не хватает знаний и технологической оснащенности для свое временной диагностики и адекватной терапии НЗЛ. В определенной мере этому способствуют межведом ственные барьеры, разделяющие 2 специальности: фтизиатрию и пульмонологию. Целью настоящего исследования явилось определение частоты наличия НЗЛ у больных туберкуле зом легких (ТЛ), оценка возможностей их диагностики и лечения[1,23,37].

Ежегодно в мире выявляется 10 млн новых случаев активного туберкулеза, из них приблизительно 10% приходится на детей в возрасте до 15 лет, что приводит примерно к 80 000 смертельных исходов [23]. Доля детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), у которых впоследствии развивается туберкулез,значительно выше, чем среди взрослых[15].Цели стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом не будут достигнуты без решения вопроса о диагностике и лечении ЛТИ.Это стимулирует разработки новых диагностических тестов с высоким прогностическим показателем – указанием на вероятность развития болезни среди инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) [22, 25]. Профилактическое лечение лиц, имеющих риск перехода ЛТИ в болезнь, – ключевой компонент документа ВОЗ по стратегии ликвидации туберкулеза «END-TB strategy» 2016-2035[24]. Туберкулиновые пробы основаны на определении повышенной чувствительности замедленного типа, возникшей вследствие заражения МБТ, нетуберкулезными микобактериями или иммунизации вакциной BCG [2, 3, 21]. Большинство антигенов,содержащихся в туберкулине, присутствует в вакцинном штамме *M. bovis BCG* и в нетуберкулезных микобактериях [9].Проба Манту обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при туберкулезе) [19], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулеза) варьирует в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсибилизацией нетуберкулезными микобактериями [17]. В современных условиях для выявления туберкулезной инфекции в мире используется в основном проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (внутрикожная инъекция туберкулина). В России в последние годы эта проба применяется в качестве первого этапа для выявления туберкулезной инфекции у детей до 7 лет, а также при отборе детей на ревакцинацию BCG в 6-7 лет согласно приказам Минздрава России [4, 5].Секвенирование генома *M. tuberculosis* оказало бесспорное влияние на понимание биологии данного возбудителя [12]. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG* и сравнительный анализ *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis BCG* [13, 14] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующих во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее полно описанных антигенов, годных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются в зоне RD1. В России в лаборатории

биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан для внутрикожного теста препарат диаскинтест, представляющий собой аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР), куда входит гибридный рекомбинантный белок ESAT-6 – CFP-10, продуцируемый *Echerichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [1]. По результатам клинических испытаний, которые показали высокую чувствительность и специфичность, особенно у детей [3], АТР (препарат диаскинтест) был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения [7]. В обзорах стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза (END TB strategy) [24] определены приоритетные задачи, в том числе разработка биомаркеров для выявления и диагностики туберкулеза и ЛТИ у детей, включая систематический скрининг. Биомаркер должен иметь низкую стоимость для выявления туберкулеза на уровне первичной медицинской помощи. Особо подчеркивается, что диагностика туберкулеза в мире у детей нуждается в улучшении – финансирование ее крайне неадекватно, так как считается, что детский туберкулез оказывает ограниченное воздействие на заболеваемость населения из-за низкой контагиозности. Однако интерес к диагностике туберкулеза у детей набирает обороты, в том числе в плане изучения новых биомаркеров туберкулезной инфекции [16]. В настоящее время в России дети с первого года жизни до 7 лет подлежат ежегодной туберкулинодиагностике с помощью пробы Манту согласно приказу Минздрава России № 124н [5]. Этот же приказ регламентирует проведение скрининга на туберкулез у детей с 8 до 17 лет только при помощи кожной пробы с АТР. Поскольку этот приказ дает возможность использовать пробу с АТР в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи, то это позволяет использовать данную пробу при наличии показаний и у детей до 7 лет, в частности при дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии. До 2020 г. сохранялся следующий подход к группировке диспансерного наблюдения детей при увеличении реакции на пробу Манту: переход отрицательной реакции в положительную («вираж» пробы) расценивается как первичное инфицирование МБТ, и детей наблюдали в VIA группе диспансерного наблюдения (ГДН). Но если ранее была уже положительная реакция, расцененная как поствакцинальная аллергия, и размер реакции (папулы) на пробу увеличился на 6 мм, то это также считается инфицированием МБТ, дети подлежат наблюдению в VIB ГДН, а если размер папулы достигнет 17 мм –в VIБ ГДН.С 2020 г., согласно приказу Минздрава России № 127н [6], диспансерная группировка изменена, всех детей с измененной реакцией на кожные пробы наблюдают в VIA ГДН. При положительной реакции на пробу с АТР детей направляют к фтизиатру для углубленного обследования – им выполняют компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), при необходимости – бактериологическое и молекулярно-генетическое обследование на МБТ. Цель: оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве в разные периоды –до и после начала использования кожной пробы с АТР в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в качестве дополнительного метода диагностики. Мониторинг и анализ эпидемиологических показателей заболеваемости детей и подростков туберкулезом в Саратовской области помогают улучшить работу медицинских организаций на территории по проведению противотуберкулезной работы. Цифровые данные, заложенные в показателях, четко отражают разделы противотуберкулезных мероприятий (раннее выявление туберкулеза и формирование групп риска, иммунопрофилактика, работа в очагах туберкулезной инфекции), что непосредственно связано в дальнейшем с заболеваемостью, распространенностью, смертностью от туберкулеза. В последние годы в Саратовской области отмечается снижение заболеваемости туберкулезом детей и подростков, что отражает общую тенденцию по улучшению эпидемической ситуации в Российской Федерации. В Саратовской области смертность от туберкулеза среди детского населения не регистрируется с 1998 г., отсутствует туберкулез нервной системы (туберкулезный менингит). Цель исследования: показать динамические сдвиги в эпидемической ситуации по туберкулезу среди детского населения

Саратовской области за последнее пятилетие (2015-2019 гг.). Мониторинг показателя заболеваемости туберкулезом не только на территории, но и в группах диспансерного наблюдения (IV и VI группы), а также анализ данных IIIA группы (с 2020 г. – VIБ группа учета) позволяют улучшить качество проводимых противотуберкулезных мероприятий, обратив особое внимание на работу с группами повышенного риска (дети первых 6 лет жизни, подростки,детского возраста из очагов туберкулезной инфекции). Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, в основе которого лежат разные биологические механизмы, включающие в том числе действие разных генов [3]. Генетические исследования, проведенные в последние несколько десятилетий, показали ассоциацию БА со 100 генами, и этот список продолжает расти[1-3,9,10,14]. К недостаточно изученным генам относится ген *EGFR*. Этот ген локализован в 7-й хромосоме в локусе 7p11.2 и кодирует трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). EGFR – трансмембранный гликопротеин молекулярной массой 170 кДа, обладающий тирозинкиназной активностью. EGFR относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста. Семейство EGFR состоит из четырех трансмембранных рецепторов: EGFR, ERBB2, ERBB3 и ERBB4. Ростовыефакторы и их трансмембранные рецепторные киназы играют важную роль в клеточной пролиферации, выживании, адгезии, миграции и дифферен цировке. EGFR экспрессируется на поверхности как нормальных, так и трансформированных эпителиальных клеток и является важным регулятором клеточной пролиферации [8, 12, 17]. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs2227983 в виде замены нуклеотида G нуклеотидом A приводит к замене аминокислот R [Arg] на K [Lys]. Согласно базе данных dbSNP, частота генотипов полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в европеоидной популяции: AA – 8,1%, AG – 40,5%, G – 51,4%. Ген *EGFR* экспрессируется в норме во многих типах тканей, взаимодействует со множеством метаболитов, в том числе управляет митогенными сигналами, приходящими в клетки [19]. В ряде исследований показано участие белка EGFR в развитии некоторых воспалительных заболеваний, иммунных нарушений, рака легких и других органов [7, 11, 13, 16, 18]. В ряде публикаций сообщается о возможной роли гена *EGFR* в развитии БА [2, 4, 5], об ассоциации гена *EGFR* с ремоделированием и гиперреактивностью дыхательных путей при БА [2, 5, 15, 20]. В России изучен полиморфизм A2073T гена *EGFR* у детей с БА [2]. Предрасположенность к развитию БА была отмечена у гомозигот поT-аллели полиморфного варианта 2073A>T гена *EGFR* [2]. В то же время исследования однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs2227983 гена *EGFR* при БА не описаны. Цель исследования: изучение полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у больных аллергической БА и у здоровых лиц. Перитонит по-прежнему остается основной причиной летальности у пациентов с острой хирургической патологией [9]. Для изучения патогенетических механизмов различных перитонитов, а также для разработки способов лечения создано множество экспериментальных моделей гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости [6, 9, 10], но модели для первичного туберкулезного воспаления брюшины нет. По данным Е. Е. Чепурных и др., все способы получения экспериментального перитонита можно условно разделить на две группы: введение в брюшную полость инородных тел или химических веществ и инокуляция растворов с высоким титром неспецифической бактериальной флоры [10]. К недостаткам таких моделей можно отнести использование наркоза и применение оперативной техники, развитие местного перитонеального процесса (внутрибрюшного абсцесса), а также быструю гибель животных на фоне развивающегося абдоминального сепсиса [10, 20]. Моделирование туберкулезного перитонита (ТП) имеет ряд объективных сложностей, связанных прежде всего с тем, что при развитии заболевания в естественных условиях микобактерии туберкуле за (МБТ) проникают в листки брюшины гематогенно, лимфогенно или контактно из первичных очагов инфекции (чаще из легких), процесс имеет подострое или хроническое течение и напрямую связан с иммунным статусом пациента [7, 13]. При использовании поисковой

системы PubMed нам не удалось найти публикации о способах моделирования туберкулеза брюшины, но были обнаружены описания внутрибрюшинного заражения лабораторных животных культурой МБТ с неудовлетворительными результатами. Первые попытки экспериментального воспроизведения туберкулеза брюшины относятся к концу XIX – началу XX в. Так, в работах Д. Н. Кишенского (1894) и Н. И. Панова (1902) описано внутрибрюшинное заражение морских свинок, кроликов и мышей суспензией мокроты больных легочным туберкулезом. В исследованиях сообщается о быстрой гибели животных на фоне развившегося генерализованного милиарного воспаления и редких проявлениях ТП (спаечный процесс, бугорки, экссудат), а также туберкулеза легких, внутрибрюшных лимфатических узлов, селезенки и почек, обнаруженных при аутопсии. В похожей работе F. Namiotti и A. Baciocchi, опубликованной в журнале «La Riforma Medica» (1893), имеется указание на развитие изолированного туберкулезного оментита. В более поздних экспериментах M. B. Lurie (1929), K. Omachi (1953) и C. E. Woodruff (1958) поражения серозных листков не наблюдалось при внутрибрюшинном заражении культурой МБТ кроликов и крыс [19]. ТП относится к так называемым первичным перитонитам и составлял до 1990-х годов всего 0,04-0,7% от всех выявленных случаев туберкулеза. В современном мире число пациентов с ТП увеличивается даже в тех странах, где туберкулез ранее встречался редко, и это напрямую связано с ростом миграционных потоков, распространением заболеваний, ассоциированных с иммунодефицитами, в том числе ВИЧ-инфекцией, применением глюкокортикоидов и блокаторов ФНО, распространенностью сахарного диабета, перитонеального диализа и фиброзирующих болезней печени [1, 3]. Брюшина – шестая по распространенности внелегочная локализация туберкулеза в США, Канаде и ЕС, встречается в 3,5% случаев туберкулеза легких и в 31-58% случаев абдоминального туберкулеза [23]. По РФ такая статистика отсутствует.Таким образом, остается актуальной попытка создания модели ТП, максимально приближенной к человеческой, для использования при разработке новых методов диагностики и лечения. Основными условиями при моделировании ТП являются воспроизводимость и однотипность его развития. Цель исследования: создание воспроизводимой модели хронического ТП для изучения патофизиологических механизмов его развития и использования в разработках по диагностике и лечению.Материалы и методы Исследования проводили на 10 кроликах-самцах породы советская шиншилла массой 2 300-2 850 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ“"Курчатовский институт"». Для выполнения работы использовали животных без внешних признаков заболевания, прошедших двухнедельный карантинный режим в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Кроликов содержали в одинаковых условиях, на стандартном пищевом режиме.

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, декларированными в «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170», а также руководствуясь ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [2], согласно протоколу, одобренному комитетом по этике ФГБУ «СПб НИИФ» (протокол заседания № 73 от 23.12.2020 г.). Для создания оптимальной иммуносупрессии и подавления макрофагальной активности за сутки до заражения каждому животному внутривенно вводили ингибитор фактора некроза опухоли (Инфликсимаб), разведенный на физиологическом растворе до 10 мл из расчета 16 мг препарата на 1 кг массы тела кролика. За час до заражения проводилась внутрибрюшная инокуляция 5 мл раствора железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxide sacharose complex)

для подавления активности перитонеальных макрофагов путем их перегрузки железом. Дозы вводимых препаратов рассчитывали, исходя из таблицы межвидового переноса доз [11]. Заражение осуществляли внутрибрюшинно полой иглой диаметром 8 fr, местом инъекции была правая подвздошная область. В качестве инфекционного агента использовали культуру *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ТВС # 1/47, источник – Институт гигиены и эпидемиологии, Прага. 1976 г.) – лекарственно-чувствительный стандартный штамм МБТ H37Rv, полученный 07.08.2013 г. из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Объем вводимой культуры составлял 106 КОЕ в 5 мл геля гидроокиси алюминия. В течение 6 нед. осуществляли наблюдение за модельными животными, отмечая особенности поведения и изменение массы тела. Для подтверждения факта развития инфекции проводили внутрикожные пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест) и определяли изменение активности аденозиндезаминазы крови методом G. Giusti (1974) на спектрофотометре PV1251C (Беларусь) на 2-е и 44-е сут от момента заражения [4, 8, 17]. Понимание того, какие универсальные биологические маркеры помогают выявлять туберкулез (ТБ), предсказывать риск его прогрессирования и оценивать успешность лечения может быть важным шагом к достижению ликвидации ТБ. Поиск таких предикторов активно продолжается.

Традиционные клинические и экспериментальные подходы за последние десятилетия существенно улучшили наше понимание генетических и иммунологических факторов восприимчивости ТБ человеком и механизмов патогенеза инфекции.

В частности, были проведены параллельные исследования на мышах с «выключенными» генами, кодирующими важные воспалительные цитокины и их рецепторы, и на больных с природными мутациями в гомологичных генах. Эти работы позволили установить важнейшую роль макрофагов и CD4+ Т-клеток в противотуберкулезном иммунитете, а также идентифицировать некоторые молекулы (IL-12, IFN-γ, TNFα, GM-CSF, IL-1), участвующие в протекции [7, 11, 33, 41, 42, 53]. Несмотря на свою теоретическую и практическую значимость, эти данные все еще не полностью раскрывают механизмы патогенеза ТБ и оставляют значительные пробелы в возможностях диагностики и прогноза его течения.

В последние 10-15 лет все большее значение приобретали методы, в основе которых лежит анализ профиля транскрипции генома хозяина, или транскриптома, т. е. уровня экспрессии генов на уровне мРНК. Разработка методов глубокого секвенирования нуклеиновых кислот в масштабах всего генома привела к серьезным сдвигам в понимании молекулярных механизмов контроля туберкулезной инфекции [50]. Это новые возможности решения сразу нескольких серьезных проблем фтизиатрии. В частности, получение новых фундаментальных знаний о молекулярных механизмах патогенеза, выявление групп риска на основе профиля экспрессии конкретных генов, описание профиля экспрессии генов при вакцинации, прогноз развития заболевания и эффективности лечения, выявление латентного носительства микобактерий и реактивации инфекции. Анализ глобальной картины экспрессии генов позволяет оценить иммунный ответ пациен та, стадию, форму заболевания и эффективность лечения, а также гетерогенность экспрессии геновпри разных симптомах и формах заболевания. С помощью анализа профиля экспрессии генов можно провести дифференциальную диагностику ТБ с другими заболеваниями, имеющими сходное течение [6, 30, 52]. Взаимодействие между антиген-специфическими Т-клетками и макрофагами-эффекторами обеспечивают воспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α, IFN-γ, а также простагландин E2 (PGE2) [42]. IL-1 контролирует выработку липидных медиаторов – эйкозаноидов, в том числе PGE2. TNF-α способствует образованию гранулем, выработке активных форм кислорода и азота и

ограничивает при ТБ репликацию микобактерий на уровне клетки [8, 42, 50]. Избыток TNF-α тормозит выработку кателицидина за счет ингибирования транскрипции гена витамина D 3. Системная выработка TNF-α организмом при ТБ усиливает патологию [25]. IFN-γ – важный компонент защиты от микобактерий, вырабатываемый Т-лимфоцитами, активирующий бактерицидные функции макрофагов [27], но данный цитокин не может считаться надежным коррелятом протекции при ТБ [34] прежде всего из-за отсутствия корреляции между количеством продуцирующих его CD4+-лимфоцитов в легких и активностью размножения микобактерий в макрофагах [47]. Другой важной популяцией клеток иммунной системы, от которой во многом зависит течение ТБ, следует признать нейтрофилы. Несмотря на то что роль нейтрофилов при ТБ обсуждается в течение последних 20-25 лет [26], она все еще остается не до конца понятной, хотя полученные данные явно свидетельствуют в пользу их патогенной, а не защитной роли [13-15]. Нейтрофилы периферической крови являются преобладающим типом клеток, инфицированных быстро реплицирующимися *Mycobacterium tuberculosis*, у пациентов с активным ТБ [2, 18, 36]. Именно в нейтрофилах (в меньшей степени в моноцитах, но не в CD4+- и CD8+-лимфоцитах) пациентов с активным ТБ выявили гиперэкспрессию IFN I-индуцированных транскриптов [2]. Уровень транскрипции выявленных генов коррелировал со степенью развития патологии легких, определяемой с помощью рентгенографии.

**Интерфероны типа I при ТБ** IFN типа I обладают антивирусной активностью, а также регулируют функцию генов, которые могут стимулировать и ингибировать иммунные реакции. Это семейство интерферонов представляет собой молекулы, которые кодируют многочисленные частично гомологичные подтипы генов IFN-α, один ген для IFN-β и нескольких других подобных продуктов. IFN I типа ингибируют выработку IL-1α, IL-1β, PGE2, TNF-α, IL-12, IFN-γ и iNOS миелоидными клетками легких, т. е. подавляют важные компоненты защиты от микобактерий [10]. Исследования на экспериментальных моделях ТБ показали, что PGE 2 и IL-1 ингибируют экспрессию генов IFN типа I и, соответственно, каскад вызываемых ими эффектов [34]. Поскольку цитокины играют важную роль в иммунном гомеостазе и служат ключевыми медиаторами воспаления, а число их велико и функции разнообразны, то они находятся в центре внимания при профилировании экспрессии генов. Все IFN I типа имеют общий рецептор – гетеродимер, широко представленный на клетках, состоящий из субъединиц IFNAR1 и IFNAR2, от которых идет сигнал через STAT1 и STAT2, что приводит к активации семейства IFN-стимулируемых генов (ISG). ISG либо стимулируют, либо подавляют иммунные функции и при этом могут оказывать как положительное, так и негативное воздействие на системы защиты хозяина. Защитные эффекты IFN типа I наиболее явно проявляются и лучше всего изучены для вирусных инфекций, при которых эти цитокины стимулируют выработку противовирусных белков и эффекторные реакции Т-клеток CD8+. T. J. Scriba et al. показали, что активация генов IFN I типа предшествовала началу активного заболевания и клиническим проявлениям ТБ. Активация сигналов в каскадах IFN I и II типов, а также генов системы комплемента существенно увеличивалась еще за 18 мес. до постановки диагноза, тогда как изменения генов провоспалительных белков выявлялись ближе к манифестации заболевания [48]. В другом исследовании [51] было отмечено, что у пациентов с ТБ экспрессия генов, зависящих от IFN I типа, была выражена значительно сильнее,чем генов *IFNG* и *TBX21* (ген, контролирующий экспрессию *IFNG*). **Механизмы активации транскрипции генов IFN типа I при инфекции, вызванной *M. Tuberculosis*** Распознавание микобактерий и их продуктов фагоцитами происходит при участии многочисленных и разнообразных рецепторов. Этот вопрос подробно изучен и неоднократно описан в обзорных статьях [19, 21, 37]. Как показано на рис., в цитоплазме двуцепочечная ДНК *M. tuberculosis* реагирует с

молекулами внутриклеточных рецепторов NOD2 или STING, что приводит к активации фермента TBK1. Активация TBK1 вызывает фосфорилирование и димеризацию регуляторных факторов IRF3 и IRF5, что вызывает активацию ISG. Еще один путь активации ISG – активация цитозольного сенсора ДНК cGAS, который способствует синтезу циклической синтетазы GAMP (GMP-AMP synthase) после контакта в цитоплазме с митохондриальной ДНК в зараженных клетках. Это приводит к усилению транскрипции генов IFN типа I [12, 29]. Соответственно, было установлено, что при активном ТБ увеличивается экспрессия генов, зависимых от IFN типа I, в частности IRF-1, STAT-1, STAT-2, семейств IFIT и GBP, MX1 и OAS1 [35]. Небольшое количество IFN типа I, вырабатываемого тканевыми макрофагами, принесенными с кровью моноцитами, миелоидными дендритными и другими клетками в ответ на распознавание микобактерий, может стимулировать образование воспалительных цитокинов IL-1, IL-12 и TNF-α, которые важны для протекции от микобактерий. При этом высокие концентрации IFN типа I стимулируют синтез IL-10, ингибирующего синтез воспалительных цитокинов и угнетающего выработку IFN-γ и активацию макрофагов [27, 34]. Таким образом, в зависимости от количества микобактерий в органе (силы стимула) IFN типа I может оказывать как защитное действие, так и способствовать прогрессии ТБ [39, 44]. Однако в целом активация каскадов реакций, зависящих от IFN типа I, по-видимому, играет негативную роль при туберкулезной инфекции, о чем свидетельствуют многочисленные наблюдения. В частности, у пациентов, которым назначали терапию IFN-α при хроническом вирусном гепатите, наблюдали реактивацию ТБ [10]. У пациентов с активным ТБ на фоне увеличения экспрессии генов для IFN типа I была снижена транскрипция генов IFN II типа и транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию IFN-γ [51]. Анализ экспрессии генов в клетках периферической крови пациентов с ТБ выявил снижение экспрессии генов, зависимых от IFN I типа, уже через 2 нед. после успешного лечения [2, 5, 6, 9, 10]. Гипервирулентные штаммы *M. tuberculosis* индуцируют высокий уровень синтеза IFN типа I, что ведет к подавлению выработки провоспалительных цитокинов и ослаблению антибактериального ответа Th1-клеток [31, 32, 43]. Нокаут-мутация по гену рецептора IFN типа I у мышей, чувствительных к туберкулезной инфекции, повышала их выживаемость при заражении по сравнению с мышами дикого типа. При этом сигнал через этот рецептор не влиял на ответ Т-клеток, но усиливал миграцию моноцитов и нейтрофилов в легкие при участии CXCL5/CXCL1 с последующим фагоцитозом микобактерий [14].

**Профилирование экспрессии генов в масштабах генома** Вышеизложенные данные практически однозначно указывают на важность количественного определения уровня экспрессии интерферонов I типа как на уровне мРНК, так и белка для оценки тяжести течения ТБ и эффективности лечения. Однако определения продукции этой узкой группы цитокинов, безусловно, недостаточно для надежной оценки различных рисков, связанных с таким комплексным и многообразным заболеванием. Учитывая сложную генетическую регуляцию восприимчивости к ТБ, многообразие вариантов течения инфекции и многочисленность факторов, участвующих в контроле заболевания [1, 22, 24], актуальным направлением науки стал поиск таких сочетаний в изменении экспрессии сразу многих генов, которые помогают понять характер течения процесса и выделить группы особого риска. Получение профилей экспрессии генов (gene signatures), характерных для разных групп пациентов, – это быстро развивающееся направление.

**Список Литературы**


1. Isomiddin USMONOV, Umrzok SHUKUROV. (2021). Features of the Clinical Course, the State of Diagnosis and Treatment of Hiv-Associated Pulmonary Tuberculosis in Modern Conditions Literature Review. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 1809–1828.
2. Isomiddin Xaydarovich Usmonov, Nodir Yusufovich Kobilov. (2021). Epidemiology, Clinical Course, Diagnosis and Treatment of Generalized Tuberculosis in Modern Circumstances Literature Review. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 25(2), 3806–3819.
3. Kh U. I., Muazzamov B. R., Jumaev M. F. Features of diagnostics and treatment of drug-resistant forms of pulmonary tuberculosis //International journal of pharmaceutical research. – 2021. – Т. 13. – №. 1. – С. 2484-2489.
4. Парпиева, Н. Н., Усмонов, И. Х., Кобилов, Н. Ю., & Жумаев, М. Ф. (2020). Особенности диагностики и лечении при генерализированных формах туберкулёза. Новый день в медицине. Бухара, (2), 424-428.
5. И. Х. Усмонов, У. З. Шукуров, М. У. Абдукаримов, Ж. О. Сулаймонов СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ // Scientific progress. 2021. №5. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-diagnostika-i-lecheniya-tuberkuleza-legkih-u-vich-infitsirovannyh-bolnyh (дата обращения: 16.03.2022).
6. Муаззамов, Б. Р., & Жумаев, М. Ф. (2018). О преподавании фтизиатрии на лечебном и медико-педагогическом факультетах. Материалы VIII Съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Тошкент, 109-110.
7. Aslonov F.I, Rustamova S.A., Raxmonova K.M. Immunopatological aspects in patients with first detected pulmonary tuberculosis // World Bulletin of Public Health. Vol. 4 (2021). P. 91-95.
8. Akhtamovna, K. N. (2021). Fibrotic Complications in the Lungs in Patients Who Have Had COVID-19 Pathogenesis of COVID-19. European Journal of Life Safety and Stability (2660-9630), 9, 14-24.
9. Жумаев Мухтор Фатуллаевич СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЕГКИХ // Вопросы науки и образования. 2021. №15 (140). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/slozhnosti-diagnostiki-i-lecheniya-lekarstvenno-ustoychivyh-form-tuberkulyoza-legkih (дата обращения: 16.03.2022).
10. Халилова Д. С. Пути улучшения диагностических и тактических возможностей в лечении внебольничных пневмоний в Бухарской области //Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар. – 2021. – Т. 2. – №. 28. – С. 18.
11. С.А. Рустамова, К.С. Мухамедов, М.Х. Джурабаева, М.И. Ходжаева Спектр лекарственной устойчивости и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких // Медицинский альянс "Национальная Ассоциация Фтизиатров". 2015. № 1. С. 116-116.
12. Guljamol Fazliddinonvna Makhmudova, Adkhambek Uygunovich Nurboboyev.Treatment of mechanical jaundice via the modern way// Scientific progress, 2021.-№6.-P.530-537
13. Makhmudova G.F. Age-related clinical,anatomical and morphological features of malignant tumors of the cervix// Journal of science and technology//2021.-P.-475-480
14. М.А. Ахмадова, А.Т.,Сохибова З.Р., Д.К. Худойбердиев.,Ж.Р.Нуров Диагностика эхинококкоза у молодёжи на современниом этапе./Тиббиётда янги кун 2019 й.3(27)- стр 54-56

15. М.А. Ахмадова, А.Т. Чўлиев, Ж.Р. Нуров, Д.К. ХудойбердиевЛучеваядиагностикаэхинококкозапечени./Биологияватиббиётмуаммолари.2019,№4.2(115)с.20-25
16. Сохибова З.Р.,Ахмадова М.А. Комплексная диагностика и хирургическое и хирургическое лечение осложненных форм эхинококкоза печени./Oriental Renaissance: Innovative, Educational, natural and social sciences/2021й -стр 203-212.
17. Сохибова З.Р.,Ахмадова М.А. Комплексная диагностика и хирургическое и хирургическое лечение осложненных форм эхинококкоза печени./Oriental Renaissance: Innovative, Educational, natural and social sciences/2021й -стр 203-212.
18. НарзиеваД.Ф.ЗначениеИммуногистохимических маркеров при метастазировании рака молочной железы в легкие.// Oriental Renaissance: Innovtive, educational, natural and social sciences.// -2021 Vol.1-C.170-175
19. Xalikova Feruza. Current concepts of breast cancer risk factors//International journal of philosophical studies and social sciences//2021.- Vol 1.-P.57-66.
20. Z.R. Sokhibova, M.R. Turdiyev, (**2021**). Some Features Of Laboratory Indicators Of Micro And Macro-Elementary Condition Of The Organism Of Female Age Women Innormality And In Iron Deficiency. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, ***3(02)***, MO-**145**.
21. Mamedov U.S., Pulatova D.SH. The Results of Cancer Treatment of the Oral Caviti Tumors in //the Republic of Uzbekistan European journal of Pharmaceutical and Medical Research. -2019. -6(9). - P. 326-329.
22. Narziyeva D.F., Jonibekov J.J.; Morphological features of tumor in different treatment options for patients with locally advanced breast cancer // Middle European scientific bulletin.Volume 7-2020-Dec. – P. 105-10
23. Nurov Jamshid Raxmatovich. Morphofunctional characters of the greater omentum // International Journal of Discoveries and Innovations in Applied Sciences. – 2021. – Vol. 1(5). – P. 130-134.
24. Nurov J.R., Khalikova F.S. Long-term results of surgical treatment patients with stomach cancer // Вестник науки и образования. – 2020. – №23-2(101). – С. 85-89.
25. R. R. Navruzov. Morphological and morphometric changes of the stomach layer of one monthly white rats // Journal For Innovative Development in Pharmaceutical and Technical Science (JIDPTS). Volume:4, Issue:5, May:2021 pp :(7-10)
26. R. R. Navruzov. Lymphothorp therapy in the complex of treatment of purulent inflammatory diseases of the hand in outpatient conditions // New day in medicine 30.2020
27. Гафур Нормуродович Саидов, Учкун Гафурович Абдукаримов, Гулжамол Фазлиддиновна Махмудова. Эпидемиологические показатели первично-множественных опухолей (обзор литературы)// Биология и интегративная медицина// 2019№ 11 (39).-С.
28. Нуров Ж.Р. Послеоперационная аналитика раннего периода хирургического лечения злокачественной опухоли желудка // Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2021. – Vol. 1(8). – P. 185-191.
29. Rakhmonovna, S. Z., & Sharipovna, A. N. (2020). Characteristics of exchange of essential microelements of copper and zinc in healthy fertilized women and women with combined copper and zinc deficiency state. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, *7*(1), 3332-3335.

30. Nurov Jamshid Raxmatovich, Narzieva Dilnoza Fakhriddinovna. The Significance of Immunohistochemical Markers in the Treatment of Breast Cancer // International journal on orange technology. – 2021. – Vol. 03(9). – P. 69-72.
31. Nurov Jamshid Raxmatovich, Ahmadova Maftuna Amin qizi. Features of Anatomy of the Greater Omentum // International journal on orange technology. – 2021. – Vol. 03(9). – P. 66-68.
32. Nurov Jamshid Raxmatovich, Narzieva Dilnoza Fakhriddinovna. Immediate Results of Surgical Treatment of Gastric Cancer // International journal on orange technology. – 2021. – Vol. 03(9). – P. 62-65.
33. Sokhibova, Z. R., & Turdiyev, M. R. (2021). Some Features Of Laboratory Indicators Of Micro And Macro-Elementary Condition Of The Organism Of Female Age Women Innormality And In Iron Deficiency. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, *3*(02), 140-145.
34. G.F.Makhmudova Colposcopic analysis of cervical pathology in women with uterine fibroids//Scientific progress// 3(1), 289-296,2022
35. А.У. Нурбобоев, МС Шаропова, А.Ф. Махмудова Турли этиологияли механик сарикликни даволашда замонапвий минилапаратом усуллар// Scientific progress// 3(1), 713-721, 2022
36. MG Fazliddinovna, NA Uygunovich, ND Faxriddinovna The modern way of diagnosis of cervical pathology in women with uterine fibroids via the colposcopy//Web of scientist: international scientific research journal.-3(02), 1017-1027, 2022.
37. Abdullayev Habibulla Narzulloyevich, Makhmudova Guljamol Fazliddinovna, Makhmudova Anora Fazliddinovna // Age-related clinical and instrumental analysis of malignant tumors of the cervix// Eurasian Medical Research Periodical.-2021 Vol 3, 1-8.
38. AH Narzulloyevich, MG Fazliddinovna, KF Sharopovna// Comparison of the results of modern methods of treatment of elderly women with breast cancer// Eurasian Medical Research Periodical 3, 9-15.
39. РРахмонова Камола Мизробовна.Туберкулез легких И Сопуствующие заболевания.CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES Volume:02 Issue:06/Nov-Dec 2021 ISSN:2660-4159/http://cajmns.centralasianstudies.org.
40. Rakhmonova Kamola Mizrobovna Accompanying Diseases of the Respiratory System Pulmonary tuberculosis EUROPEAN MULTIDISCIPLINARY JOURNAL OF MODERN SCIENCE https://emjms.academicjournal.io/index.php/ Volume: 4 20XX European Multidisciplinary Journal of Modern Science p.244-250.